



SÍNTESIS Y DIVERSIFICACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE CUMARINAS A TRAVÉS DE REACCIONES ONE POT CICLOADICIÓN/ADICIÓN NUCLEOFÍLICA/CuAAC EMPLEANDO ACTIVACIÓN TRIENAMINA.

Sabino de Jesús García Barajas ^a, Clarisa Villegas Gómez ^a, David Cruz Cruz ^a

^a División de Ciencias Naturales y exactas, Departamento de Química, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato (Noria Alta S/N C.P 36050), Gto. México;

sdj.garciabarajas@ugto.mx

Resumen

La Síntesis Dirigida a la Diversidad y la aminocatálisis, constituyen dos importantes herramientas para acceder a nuevos compuestos de interés. El extraordinario desarrollo de estas dos áreas ha permitido a los químicos poblar nuevas regiones dentro del espacio químico. Como consecuencia, nuevas bibliotecas de estructuras diversas y complejas están disponibles para el desarrollo de nuevos fármacos. En años recientes, se ha conceptualizado el término Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS), el cual muestra el alcance de la aminocatálisis hacia la síntesis y diversificación de estructuras privilegiadas. En el presente proyecto, se plantea el desarrollo de una nueva estrategia organocatalítica en cascada One Pot, empleando como estrategia clave los derivados de cumarina como dienófilos, a través del modo de activación dienamina para la síntesis y diversificación de cicloaductos quirales.

Palabras clave: ApDOS; Trienamina; Cicloaductos quirales.



SYNTHESIS AND DIVERSIFICATION OF NEW COUMARIN DERIVATIVES THROUGH CYCLOADDITION/NUCLEOPHILIC ADDITION/CuAAC ONE POT CASCADE REACTIONS EMPLOYING TRIENAMINE ACTIVATION.

Abstract

Diversity Directed Synthesis and aminocatalysis are two important tools for accessing new compounds of interest. The extraordinary development of these two areas has allowed chemists to populate new regions within the chemical space. As a consequence, new libraries of diverse and complex structures are available for the development of new drugs. In recent years, the term Aminocatalysis-Privileged Structure Diversity Directed Synthesis (ApDOS) has been conceptualized, which shows the scope of aminocatalysis towards the synthesis and diversification of privileged structures. In the present project, the development of a new One Pot cascade organocatalytic strategy using coumarin derivatives as key strategy as dienophiles through the dienamine activation mode for the synthesis and diversification of chiral cycloadducts is proposed.

Keywords: ApDOS; Trienamine; Chiral Cycloadducts.



1. Introducción

La Síntesis Dirigida a la Diversidad y la aminocatálisis, constituyen dos importantes herramientas para acceder a nuevos compuestos de interés. El extraordinario desarrollo de estas dos áreas ha permitido a los químicos poblar nuevas regiones dentro del espacio químico¹. Como consecuencia, nuevas bibliotecas de estructuras diversas y complejas están disponibles para el desarrollo de nuevos fármacos. En años recientes, se ha

conceptualizado el término Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS)², el cual muestra el alcance de la aminocatálisis hacia la síntesis y diversificación de estructuras privilegiadas (Figura 1).

Uno de los grupos funcionales más importantes dentro de la síntesis orgánica son los de tipo imina,³ ya que su estructura cuenta con un átomo de nitrógeno activo que puede

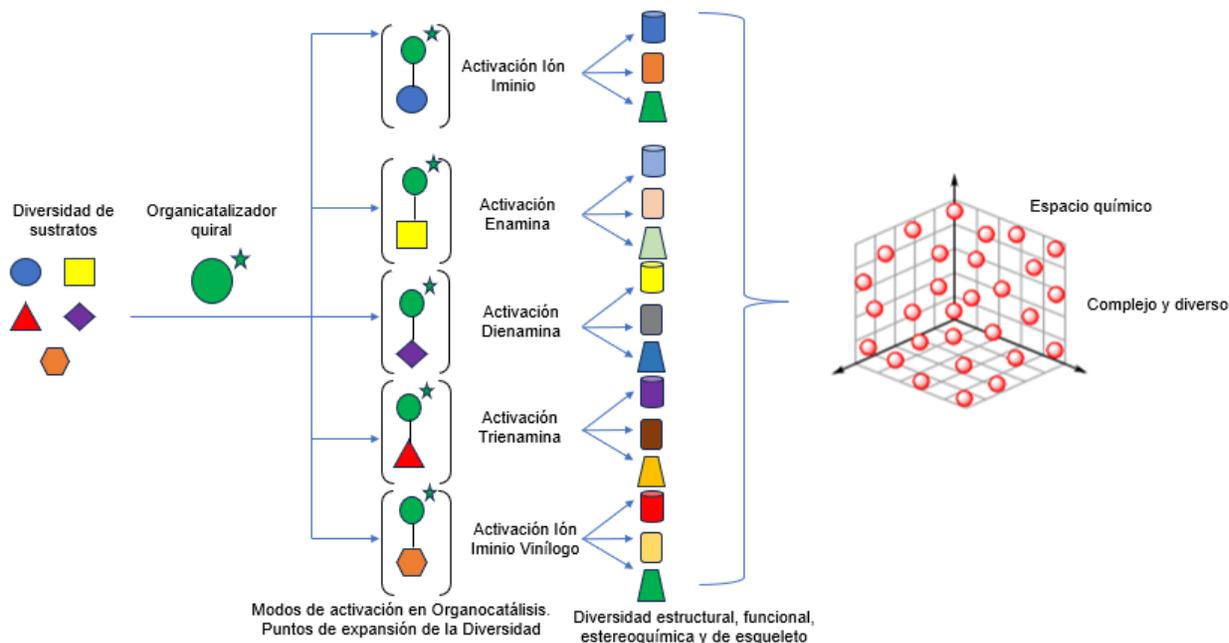


Figura 1. Conceptualización de ApDOS



someterse a una gran variedad de transformaciones químicas ya sea mediante reacciones polares o pericíclicas (Figura 2). La química de los dobles enlaces C=C activados juega un papel crucial dentro de la síntesis orgánica, debido a que se han logrado sintetizar una amplia gama de familias de compuestos de gran interés medicinal, biológico y en materiales.

Es así que, los dobles enlaces activados pueden sufrir una gran cantidad de reacciones polares, radicalarias y pericíclicas (Figura 2) dependiendo de las condiciones de reacción y sustratos presentes en el sistema de reacción. Cabe resaltar que los alquenos activados son de los grupos funcionales más importantes en la química, la reactividad que presentan va desde los acoplamientos soportados por metales, reacciones fotocatalíticas,

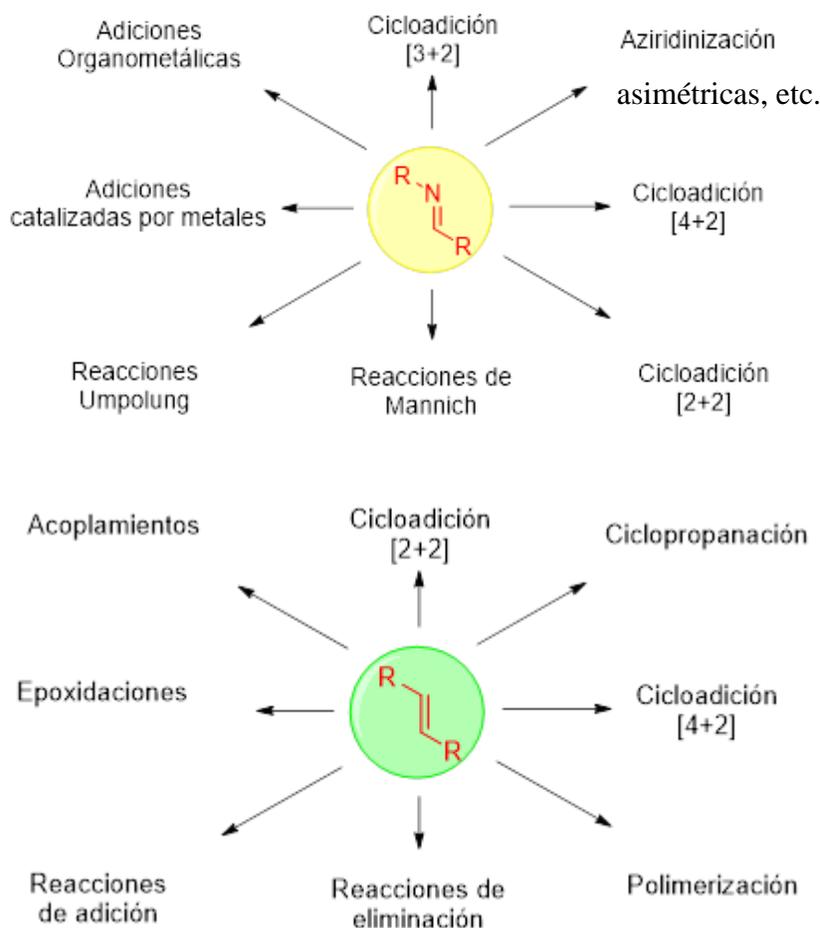
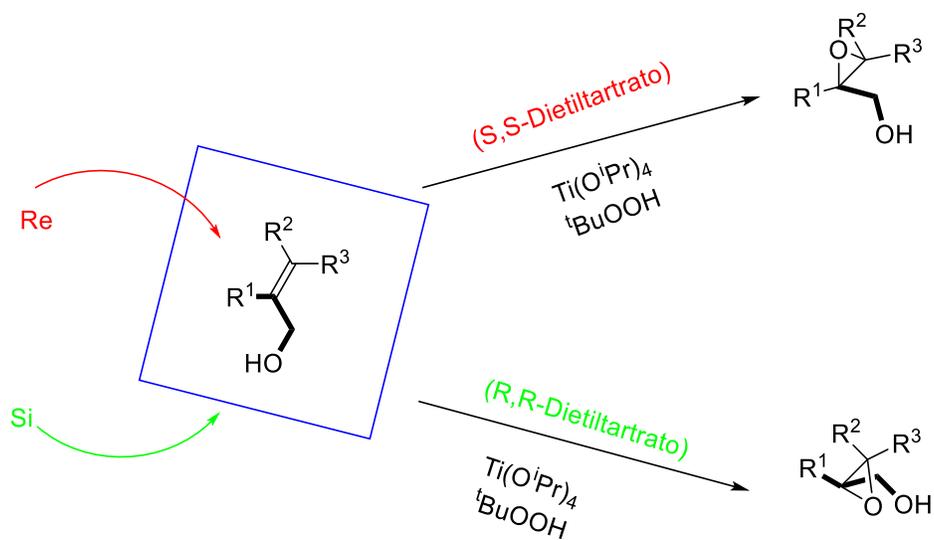


Figura 2. Ejemplos de la reactividad de dobles enlaces activados



La síntesis asimétrica ha permitido llegar a compuestos quirales complejos, sin embargo, no se han obtenido bajo las mismas metodologías sintéticas. Es por esto que es importante mencionar las formas en las que se pueden llevar a cabo la síntesis asimétrica. La síntesis asimétrica se puede dividir en tres categorías principales: 1) mediante el uso de un agente o auxiliar quiral, 2) con el uso de cantidades subestequiométricas de una sustancia enantiopura obtenida de forma natural o de sus derivados capaces de promover una reacción a través de un proceso catalítico asimétrico, 3) mediante el uso de compuestos quirales que se unen a través de enlaces covalentes a un sustrato aquiral, convirtiéndolo en un sustrato quiral que promueva a la síntesis asimétrica.³

Uno de los ejemplos más conocidos en la síntesis asimétrica viene de los trabajos del químico estadounidense K. Barry Sharpless, específicamente la reacción que lleva su nombre, la epoxidación asimétrica de Sharpless, la cual es una reacción enantioselectiva para la preparación de 2,3-epoxialcoholes a partir de alcoholes alílicos primarios y secundarios, usando como catalizadores $Ti(O^iPr)_4$ y tBuOOH , además un agente quiral que promueve que la reacción sea enantioselectiva, siendo el (R,R) -dietiltartrato ((+)-DET) o (S,S) -dietiltartrato ((-)-DET) (Esquema 1).⁴



Esquema 1. Epoxidación asimétrica de Sharpless.

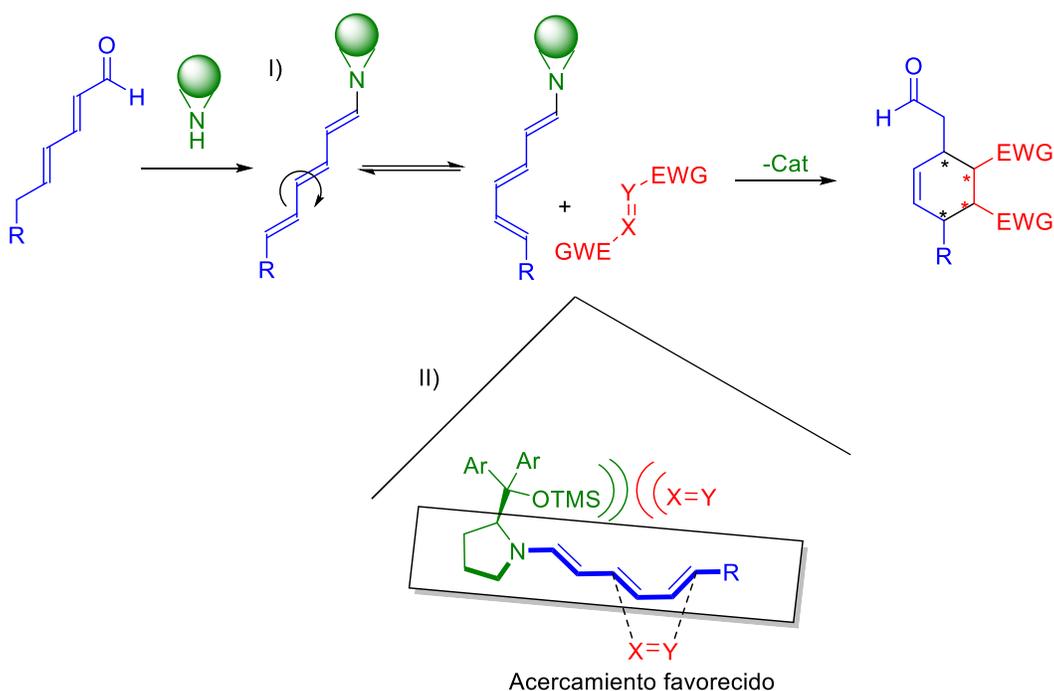


La organocatálisis presenta grandes ventajas en la síntesis orgánica, específicamente ha habido gran avance en el área de la aminocatálisis, donde se mencionaron los modos de activación que pueden llevarse a cabo frente a una gran cantidad de aldehídos y cetonas con aminas quirales. Específicamente es importante mencionar el concepto energético del aumento del HOMO, donde se mencionaba que la activación enamina y dienamina favorecían las reacciones frente a derivados electrofílicos. Ocurre un caso similar con los aldehídos diinsaturados, es decir, los dienales, los cuales, al ser enolizables, reaccionan con aminas quirales para dar ahora las especies que se conocen como trienamina. Entonces, los 2,4-dienales forman especies de tipo trienamina al reaccionar con aminas quirales como lo es un éter diarilprolinol silílico, donde se puede observar que existe un equilibrio entre los dos isómeros, sin embargo, las reacciones que se presentan frente a un dienófilo son reacciones de cicloadición de tipo [4+2], donde la ventaja es que los centros reactivos de la trienamina se encuentran a una mayor distancia a comparación de la activación enamina e ión iminio los cuales son los átomos de carbono β y ϵ . Por lo tanto, el resultado de la

cicloadición son derivados de ciclohexeno altamente sustituidos, donde la ventaja es que el producto contiene un importante estereocontrol. La función del aminocatalizador son entonces dos: I) La formación de la trienamina catalítica y II) Proveer una alta diferenciación facial, lo que resulta entonces en una transferencia de estereoquímica del aminocatalizador,^{5,6,7,8} (Esquema 2).

Las cumarinas tienen una gran importancia debido a la amplia utilidad medicinal que han presentado, dicha utilidad va desde agentes antimicrobianos, bactericidas, antifúngicos, antioxidantes, antitumorales, retrovirales, antisépticos, analgésicos, antiinflamatorios, para el tratamiento de la hipertensión, arritmias y osteoporosis.⁹

Uno de los ejemplos más importantes de derivados de cumarinas con gran importancia biológica son los utilizados en medicina tradicional, los cuales se han utilizado mediante técnicas de extracción de fuentes naturales. Dichos ejemplos son la escopoletina (que ha presentado actividad antiinflamatoria, como espasmolítico e incluso antimutagénico), la umbeliferona (función como antioxidante, antiasmático, antiinflamatorio y antimutagénico), y la



Esquema 2. Modo de activación trienamina: I) Formación de trienamina,
II) Alta diferenciación facial.

Esculetina (que ha sido útil como agente antioxidante y con actividad citotóxica)¹⁰ (Figura 3).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se llevó a cabo como prueba una reacción

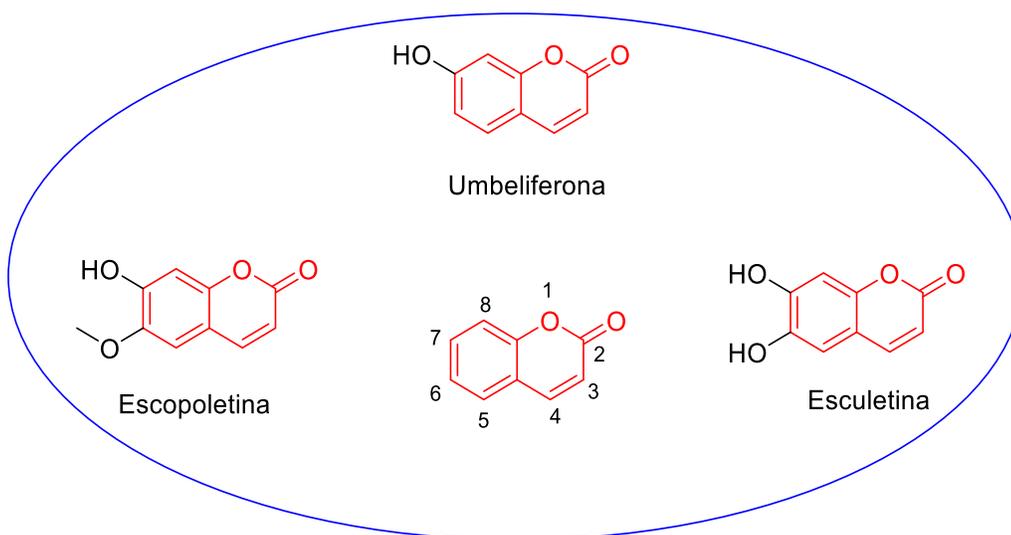


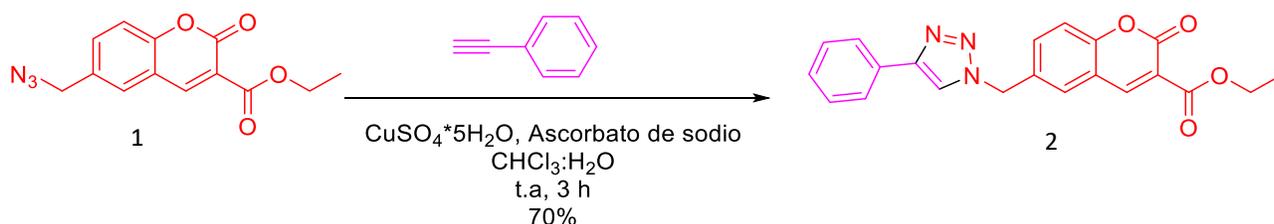
Figura 3. Derivados de cumarinas con importantes aplicaciones medicinales.



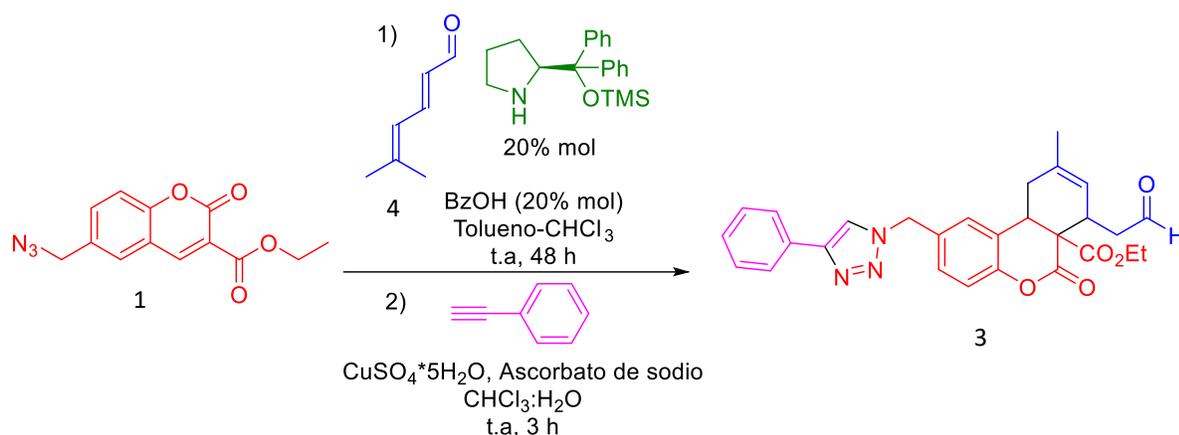
CuAAC para la síntesis del triazol 1,4-disustituido **8** entre **1** y el fenilacetileno, utilizando como sistema catalítico $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y ascorbato de sodio el cual actúa como agente reductor del Cu (II) a Cu (I) requerido para el proceso de cicloadición. Como disolvente se utilizó una mezcla cloroformo/agua (1:1 v). Bajo estas condiciones, la reacción transcurrió con éxito hacia la formación del correspondiente triazol 1,4-disustituido **8** como único regioisómero y con un rendimiento del 70% (Esquema 3).

Una vez realizado con éxito la reacción entre la azida y el alquino, se llevó a cabo una reacción de cicloadición [4+2] Diels–Alder

vía activación trienamina entre el (*E*)-5-metilhexa-2,4-dienal y **1**, donde se observa que el doble enlace en los carbonos 3 y 4 actúa como dienófilo activado, para dar como intermediario el producto de cumarina fusionada a un anillo de ciclohexenilo proveniente de dicha cicloadición. Posteriormente, una vez consumido el producto **1**, se realizó de manera one pot la reacción de CuAAC, añadiendo fenilacetileno, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y ascorbato de sodio y 1 mL de una mezcla agua/cloroformo (1:1 v). Bajo estas condiciones, se llevó a cabo de manera exitosa la reacción one-pot vía catálisis trienamina/CuAAC para la obtención del producto deseado **3** con un rendimiento global del 50 % (Esquema 4).



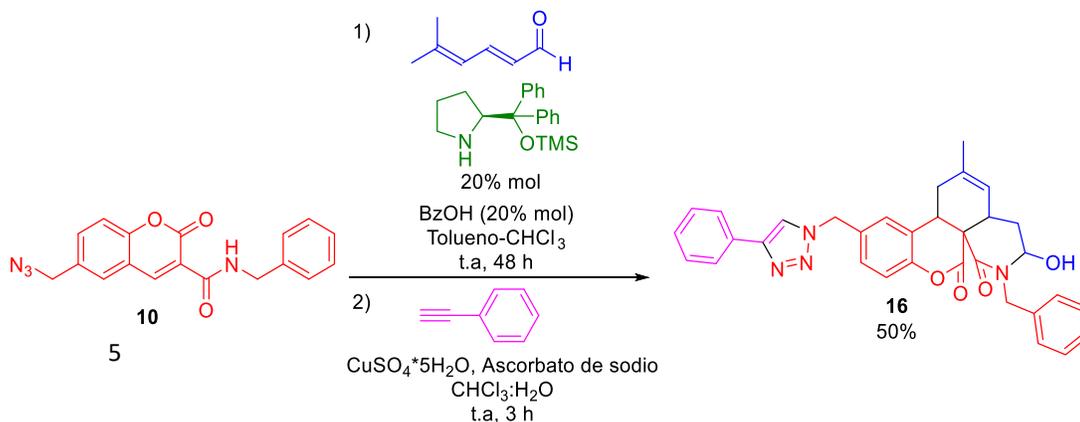
Esquema 3. Reacción CuAAC entre **1** y fenilacetileno para la síntesis del triazol 1,4-disustituido **2**.



Esquema 4. Reacción vía catálisis trienamina/CuAAC para la síntesis de derivados de cumarina **3**.

Una vez analizado el comportamiento del primer paso de reacción de doble cascada, así como su proporción diastereomérica que se obtiene, se llevó a cabo de manera One Pot una reacción aminocatalítica de doble cascada cicloadición/adición nucleofílica seguida de una reacción CuAAC entre el compuesto **5** con el *5-metil-2,4-hexadienal* utilizando el catalizador Hayashi-Jørgensen en ácido benzoico y como disolvente un sistema de tolueno:cloroformo uno a uno a

temperatura ambiente y por 48 h, posteriormente, se agregó al sistema de reacción el *fenilacetileno* con *ascorbato de sodio* y *sulfato de cobre pentahidratado* en un sistema de agua:cloroformo uno a uno, esto durante 3 h y a temperatura ambiente. Para dar con éxito el cicloaducto altamente funcionalizado **16** (Esquema 5). Como se observa en el esquema anterior, se ha sintetizado **6**, una molécula altamente funcionalizada, presentando 7 ciclos, 4 de



Esquema 5. Reacción aminocatalítica One Pot de doble cascada (cicloadición/adición nucleofílica)/CuAAC para la síntesis de **6**.



ellos fusionados, además, se presenta el núcleo de cumarina y el anillo de triazol dentro de la misma molécula. Este trabajo ha presentado un elevado interés de estudio para el grupo de investigación, debido a que no hay trabajos reportados en la literatura donde se hayan realizado reacciones en cascada aminocatalíticas y de CuAAC One Pot dentro de los núcleos de cumarina, abriendo entonces una gran área de estudio completamente novedosa, donde el alcance de la diversidad será inmensa en base a la gran cantidad de derivados de triazoles y de residuos que cierran la doble cascada que se pueden introducir en el núcleo de la cumarina.

Se confirmó la presencia del cicloaducto **6** por los experimentos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, donde las señales claves fueron el hidrógeno del anillo de triazol, que aproximadamente se encuentra en 7.67 ppm, además, se observa la señal de metino típica del cierre nucleofílico a 4.81 ppm, también se lograron identificar las señales alifáticas que indican la presencia de los cicloaductos nuevos provenientes de la

reacción de cicloadición y adición nucleofílica de manera secuencial (Figura 4).

3. CONCLUSIONES

Se ha desarrollado de manera exitosa una nueva reacción organocatalítica en cascada/CuAAC one pot para la síntesis de cumarinas altamente funcionalizadas, conteniendo la cumarina y el anillo de triazol unidos.

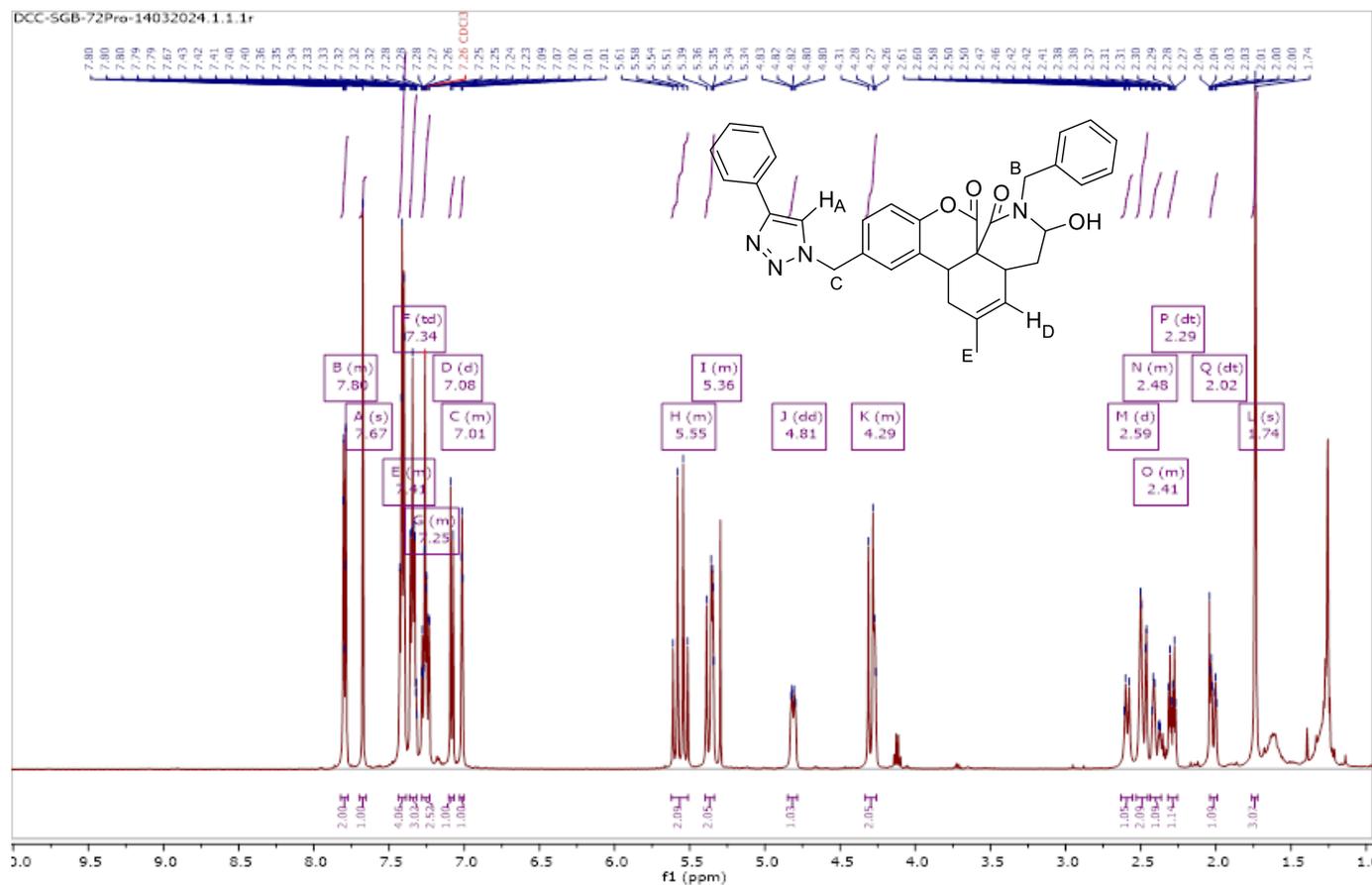


Figura 4. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 6.

4. Referencias bibliográficas

1. Welsch, M. E., Snyder, S. A., & Stockwell, B. R. *Curr. Op. in Chem. Biol.*, **2010**, 14(3), 347-361.
2. Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez, M. A., Villegas Gomez, C., & Cruz Cruz, D. *Eur. J. of Org. Chem.*, **2018** (16), 1835-1851.
3. Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M. *Chem Rev.*, **2017**, 117, 8326.
4. Wreath, L. *Chemical Reviews*, **2006**, 106, 2126.
5. Arceo, E.; Melchiorre, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5290.



6. Jia, Z.J.; Jiang, H.; Li, J.L.;
Gschwend, B.; Li, Q.Z.; Yin, X.;
Grouleff, J.; Chen, Y.C.;
Jørgensen, K.A *J. Am. Chem. Soc.*
2011, *113*, 5053.
7. Jia, Z.J.; Zhou, Q.; Zhou, Q. Q.;
Chen, P.Q.; Chen, Y.C. *Angew.*
Chem. Int. Ed. **2011**, *50*, 8638.
8. Albrecht, Ł.; Cruz-Acosta, F.;
Fraile, A.; Albrecht, A.;
Christensen, J.; Jørgensen, K. A.
Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, *51*,
9088.
9. Detsi A.; Kontogiorgis C.;
Hadjipavlou D. *Expert. Opin.*
Ther. Pat. **2017**, *27*, 1201.
10. Bone, K.; Mills, S.; *Principles of herbal
pharmacology*. 2nd ed. Churchill
Livingstone: Elsevier Ltd; **2013**.